

PROPHYLAXE VON STRESSBLUTUNGEN
MIT CIMETIDIN

Krankengut der Chir. Univ.-Klinik Erlangen
vom 22. 10. 1979 - 17. 4. 1980

*Diss. Erlangen
1983*

von

Hans-Joachim Rögner
aus —

Weiden i. d. Oberpfalz



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall

PROPHYLAXE VON STRESSBLUTUNGEN MIT CIMETIDIN

Krankengut der Chir. Univ.-Klinik Erlangen
vom 22. 10. 1979 - 17. 4. 1980

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Hans-Joachim Rögner

aus

Weiden i. d. Oberpfalz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Prof. Dr. B. Husemann
Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.1983

1892

Das von dem Herrn Dr. Carl Schindler dem Herrn Dr. Carl Schindler
dem Herrn Dr. Carl Schindler dem Herrn Dr. Carl Schindler
dem Herrn Dr. Carl Schindler dem Herrn Dr. Carl Schindler

dem Herrn Dr. Carl Schindler dem Herrn Dr. Carl Schindler
dem Herrn Dr. Carl Schindler dem Herrn Dr. Carl Schindler
dem Herrn Dr. Carl Schindler dem Herrn Dr. Carl Schindler

dem Herrn Dr. Carl Schindler dem Herrn Dr. Carl Schindler

dem Herrn Dr. Carl Schindler dem Herrn Dr. Carl Schindler

dem Herrn Dr. Carl Schindler dem Herrn Dr. Carl Schindler
dem Herrn Dr. Carl Schindler dem Herrn Dr. Carl Schindler

dem Herrn Dr. Carl Schindler dem Herrn Dr. Carl Schindler

dem Herrn Dr. Carl Schindler dem Herrn Dr. Carl Schindler

Meinen Eltern gewidmet

Vorwort

Für die freundliche Überlassung des Themas danke ich dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen - Nürnberg , Herrn Prof. Dr. med. F. P. Gall.

Ganz besonders richtet sich mein Dank an Herrn Prof. Dr. med. E. Mühe und Herrn Dr. med. H. Groitl für ihre wertvolle Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit.

Erwähnen möchte ich an dieser Stelle auch Herrn Dr. med. K. Böttcher und Herrn Dr. med. U. Danzer, die mir jederzeit mit ihrem kollegialen Rat zur Seite gestanden haben.

Erlangen, im Februar 1983

Hans-Joachim Rögner

A. Einleitung

B. Retrospektive klinische Ergebnisse

1. Patientengut
2. Alter und Geschlecht
3. Krankheitsbild und Komplikationen
4. Letalität
5. Gastroduodenoskopie und Spezielle Anamnese
6. Cimetidin-Gabe
7. Blutungssymptome
8. Streßblutungen trotz Cimetidin-Prophylaxe und Therapie
9. Streßblutungen ohne Cimetidin-Prophylaxe und Therapie

C. Die Streßblutung und ihre Prophylaxe in der Klinik

I. Entstehung von Streßläsionen

1. Definition und Erläuterung
2. Risikopatienten
3. Mechanismus der Streßulcus - Entstehung

II. Therapie und Prophylaxe ohne Cimetidin (Tagamet^R)

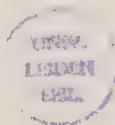
1. Konservativ
2. Chirurgisch
3. Prophylaktisch

III. Prophylaxe von Streßblutungen mit Cimetidin (Tagamet^R)

1. Chemie
2. Pharmakologie
3. Toxikologie
4. Nebenwirkungen
5. Klinische Wirksamkeit

D. Zusammenfassung

Literaturverzeichnis



A. Einleitung

Das Beherrschen schwerer gastro-intestinaler Blutungen nach Operationen und Traumen war seit jeher eine Herausforderung an die Intensivmedizin. Im Jahre 1867 beschrieb Billroth erstmals das akute Auftreten ausgedehnter Ulcerationen der Magen- und Duodenalschleimhaut als tödlich verlaufende Komplikationen nach einem chirurgischen Eingriff (5). Noch rund ein Jahrhundert später, im Jahre 1968, kommt Jenny zu dem Ergebnis, daß die durch postoperativ akut aufgetretene Ulcera ausgelösten Komplikationen als außerordentlich schwer zu gelten haben und in der Mehrzahl der Fälle zum Tode des Patienten führen (45).

" Ohne Säure, kein Ulcus." Dieser von Schwartz 1910 geprägte Satz (71) führte zur Suche und Entwicklung geeigneter Medikamente für Therapie und Prophylaxe von Magen- und Duodenalschleimhautläsionen. Erst 1972 jedoch gelang die Beschreibung von Histamin-H₂-Rezeptoren an den säureproduzierenden Parietalzellen des

Magens durch Black und Mitarbeiter (7), nachdem bereits 1920 das Histamin als ein " mächtiger Erreger der Magendrüsen " erkannt worden war (64).

Antagonisten dieser Rezeptoren, wie das in unserer Studie untersuchte Cimetidin (Tagamet^R), sind starke Hemmer der Magensäuresekretion und somit als spezifische Antihistaminika zur Prophylaxe und Therapie gerade auch von Streßulcerationen gemäß der Streßtheorie von Selye (73) geeignet.

In dieser Arbeit soll dabei besonders die prophylaktische Wirksamkeit dieses H₂-Blockers in bezug auf Streßläsionen und Streßblutungen geprüft werden.

B. Retrospektive klinische Ergebnisse

1. Patientengut

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um einen Teil einer fortlaufenden Untersuchung an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall) über die therapeutische und prophylaktische Wirksamkeit des Cimetidin - Präparates TAGAMET^R.

Aufgrund der guten Erfolge mit Cimetidin und der schwerwiegenden Komplikation, die das Streß-ulcus darstellt, wurde aus medizinisch - ethischen Überlegungen heraus auf eine kontrollierte Durchführung der Studie verzichtet (56).

Für unsere Untersuchung wurden die Krankheitsverläufe von 509 Patienten bearbeitet, die zwischen dem 22.10.1979 und dem 17.04.1980 auf der Intensivstation der hiesigen Klinik lagen und dort postoperativ bzw. posttraumatisch zur Streßblutungsprophylaxe mit Cimetidin (Tagamet^R) behandelt wurden.

Der größte Prozentsatz der Patienten, nämlich 73,7 % (375 Patienten), lag bis zu 3 Tagen im wachsaal; der kürzeste Aufenthalt dauerte 24 Stunden, der längste 43 Tage.

Durchschnittlich verbrachte jeder Patient 3,5 Tage auf der Intensivpflegeabteilung.

39 Patienten (7,7 %) waren der Streßsituation im Wachsaaal 10 Tage und länger ausgesetzt und daher zusammen mit einer Gruppe von 57 Patienten (11,2 %), die aufgrund von Komplikationen oder zusätzlichen Operationen mehrmals intensivmedizinisch betreut werden mußten, besonders ulcusgefährdet (57).

ANZAHL D. PATIENTEN

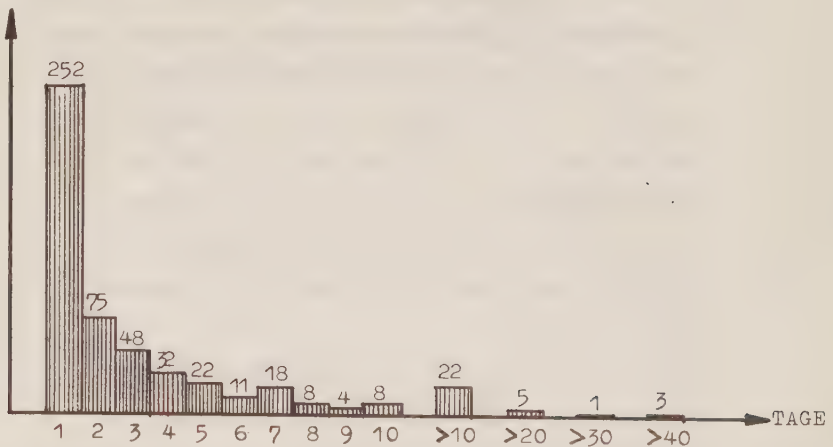


Abb.1 Liegedauer auf der Intensivstation (in Tagen)

Insgesamt erhielten 385 Patienten (75,6 %)
eine Magensonde, davon 326 (84,7 %) in den
ersten 5 Tagen nach der Operation bzw. Einlieferung.
Mehr als 10 Tage mußten 31 Patienten (8,0 %)
die Sonde tolerieren. Eine lange Verweildauer
führt nach Rösch fast immer zu einer erosiven
Ösophagitis mit Blutungsneigung (67).

ANZAHL D. PATIENTEN



Abb.2 Verweildauer der Magensonde (in Tagen)

Die individuelle Betrachtung der einzelnen Krankengeschichten endete mit dem Tag der Entlassung des Patienten aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen, dessen Tod bzw. dessen Verlegung in eine andere Klinik.

2. Alter und Geschlecht

Aus verschiedenen Quellen in der Literatur geht hervor, daß statistisch gemäß Alter und Geschlecht Neigungen bestehen, ein Streß-ulcus zu entwickeln.

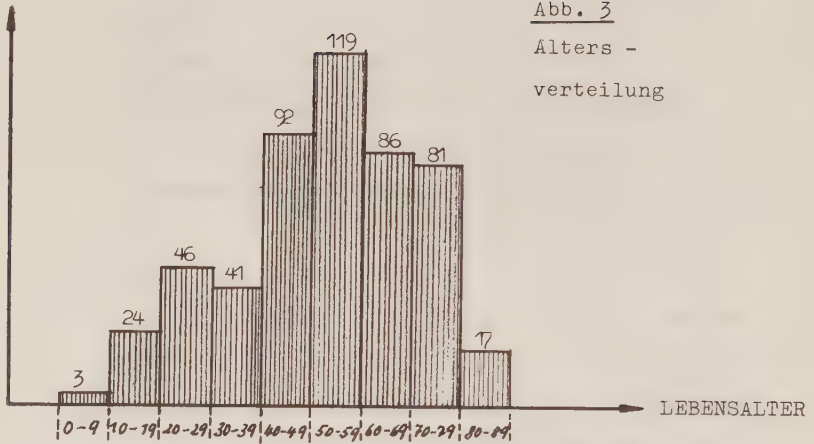
David (20), Gall (33), Jenny (45), Lorenz (55), Müller (60) und Spirgi (77) weisen übereinstimmend darauf hin, daß Männer und generell Patienten über 60 Jahre überdurchschnittlich durch diese Komplikation gefährdet sind.

Von den 509 untersuchten Patienten waren 324 (63,6 %) männlich und 185 Patienten (36,4 %) weiblich.

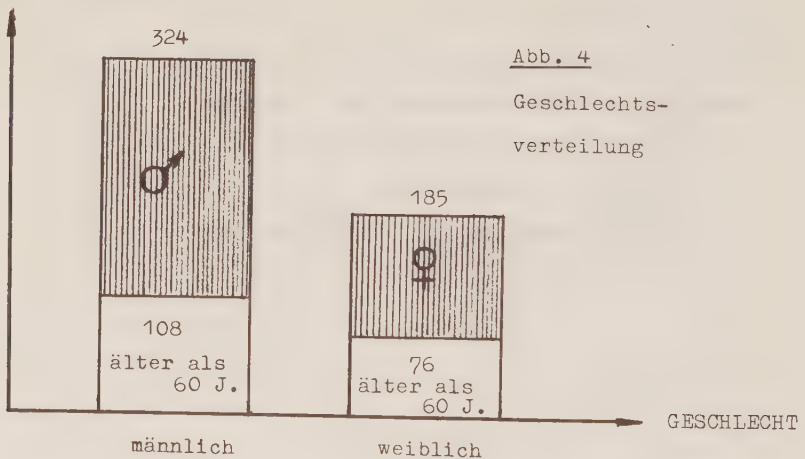
Das Durchschnittsalter lag bei 52,6 Jahren. 184 Patienten (108 männliche und 76 weibliche) oder 36,1 % des Patientenkollektivs hatten zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung das 60. Lebensjahr bereits überschritten.

Der jüngste Patient war 5, der älteste 88 Jahre.

ANZAHL D. PATIENTEN



ANZAHL D. PATIENTEN



3. Krankheitsbild und Komplikationen

Nach Fogelmann (32), Schattenfroh (68) und Zimmermann (82) treten akute Streßulcera in der Regel als Folge größerer, aber auch leichterer (45), chirurgischer Eingriffe, deren Komplikationen oder nach schweren Traumen auf.

Zu diesen schweren Traumen zählen vor allem Polytraumen, Schädel-Hirn-Traumen und Verbrennungsverletzungen, welche besonders von Curling (Verbrennungen) (17) und Cushing (19) in Zusammenhang mit akuten Läsionen der Magen- und Duodenalschleimhaut beschrieben wurden.

Auch MacDonald weist darauf in einer Veröffentlichung über die " Problematik von oberen gastro-intestinalen Blutungen auf der Intensivpflegestation " hin :

" It has been demonstrated that the appearance of mucosal ulceration is almost universal after shock, sepsis, or severe burns " (23).

Schwere Verbrennungen konnten im untersuchten Zeitraum nicht festgestellt werden.

Dagegen wurden 84 Patienten (16,5 %) mit Multi-trauma, davon 51 mit und 33 ohne Schädel-Hirn-Beteiligung im Wachsaaal betreut.

Die chirurgischen Maßnahmen im abdominalen Bereich überwogen als grundlegendes Krankheitsbild.

Grunderkrankung	Anzahl der Patienten
<u>Operationen</u>	425
- Bauchoperationen	288
- Thoraxoperationen	01
- Urologische Operationen	27
- Sonstiges	49
<u>Trauma</u>	84
- Multitrauma	
mit Schädel-Hirn-Beteiligung	51
ohne Schädel-Hirn-Beteiligung	33
- Verbrennungen	0

Tab.1 Verteilung der Grundleiden

Postoperativ auftretende Komplikationen müssen besonders als streßauslösende bzw. streßsteigernde Faktoren diskutiert werden.

Mühe et al. fanden dabei als häufigste Komplikation die respiratorische Insuffizienz mit der Notwendigkeit maschineller Dauerbeatmung, Sepsis, diffuse Peritonitis, akute Pancreatitis oder Nierenversagen (59).

Auch andere Autoren bestätigen dieses Ergebnis. So weisen Spirgi (77) und Jenny et al. (45) auf das gehäufte Auftreten von Ateminsuffizienzen, Fogelmann (32), Beil (4) und Goodman (36) speziell auf Infektionen der Lunge, des Urogenitaltraktes und des Peritoneums hin.

Von den hier statistisch erfaßten Patienten erlitten 327 (64,2 %) eine die Grunderkrankung erschwerende postoperative Komplikation.

Auch wir fanden in 192 Fällen (37,7 %) eine respiratorische Insuffizienz, 21mal (4,1 %) trat eine Sepsis auf, 63 Patienten (12,4 %) bekamen ein akutes Nierenversagen.

Weiterhin sind noch der Bridenileus (12mal) und die Verbrauchskoagulopathie (9mal) zu erwähnen.

Komplikation	Häufigkeit
Ateminsuffizienz	192
Nierenversagen	63
Sepsis	21
Bridenileus	12
Verbrauchskoagulopathie	9
Nachblutung	8
Platzbauch	7
Schock	7
Pneumonie	4
Lungenembolie	2
Transplantatsabstoßung	2
Total	327

Tab.2 Verteilung der Komplikationen

4. Letalität

Im Zeitraum dieser Studie verstarben 60 Patienten (11,8 %), doch konnte bei allen eine Streßblutung als Todesursache eindeutig ausgeschlossen werden.

Diese Feststellung wurde in 33 Fällen durch eine anschließende Sektion bestätigt.

Dabei erwiesen sich zwar in 2 Fällen die präfinalen Blutungssymptome kausal als Streßläsionen; diese waren jedoch unter erhöhter Cimetidin-Dosis zum Zeitpunkt des Todes bereits im Abheilen begriffen, nicht mehr blutend und kamen als Todesursache nicht in Betracht.

Es kann also festgestellt werden, daß keiner der verstorbenen Patienten trotz Cimetidin - Gabe durch eine Streßblutung ad exitum kam.

Todesursache	Häufigkeit
Ateminsuffizienz	23
Herz-Kreislauf-Versagen	18
Zentrales Regulations- versagen wegen schwerer Schädel-Hirn-Verletzungen	10
Septischer Schock	4
Anurie	3
Lungenembolie	2
Total	60

Tab.3 Verteilung der Todesursachen

5. Gastroduodenoskopie und Spezielle Anamnese

94 Patienten (18,4 %) wurden zwischen dem 22.10.1979 und dem 17.04.1980 im oberen Magen-Darm-Trakt endoskopierte.

Dabei handelte es sich um Maßnahmen zur präoperativen Abklärung des Krankheitsbildes, um intraoperative und notfallmäßige Gastroskopien und um postoperative bzw. posttraumatische Eingriffe zur Verifizierung einer möglichen Streßblutung.

Die Einführung der fiberoptischen Gastro - duodenoskopie hat die Treffsicherheit der Diagnosestellung bis auf 80 % erhöht (33). Dabei können kleine Defekte und Ulcerationen vor allem an der Cardia und im Fundus entdeckt werden, die dem Röntgenologen eventuell entgehen.

Auch David (20) berichtet von sehr guten Ergebnissen mit der Endoskopie.

Manche Autoren (29, 50, 81) empfehlen, sowohl die Endoskopie, als auch die Röntgendiagnostik anzuwenden.

Die präoperative Gastroskopie trug bei unserer Untersuchung sehr nützlich dazu bei, eine mögliche Ulcusvorgeschichte des Patienten zu manifestieren.

Ansonsten mußte auf etwaige Hinweise in Arztbriefen oder auf Informationen aus früheren Klinikaufenthalten zurückgegriffen werden.

Diese Patientengruppe kann ebenfalls in starker Streßsituation als äußerst blutungsgefährdet gelten, da sie bereits in ihrer Anamnese eine Säuresekreptionsanomalie oder eine Schleimhautschwäche aufzuweisen hat (56).

Bei Prüfung dieses Sachverhaltes konnten 109 Patienten (21,4 %) mit bestehenden ulcerösen Läsionen im oberen Magen-Darm-Trakt ermittelt werden.

Darunter fanden sich abgeheilte Ulcera, deren Auftreten schon bis zu 6 Jahren zurücklag, chronische Ulcera, gastritische und duodenitische Schleimhauterosionen und akute Fälle, die zur chirurgischen Versorgung in die Klinik eingeliefert wurden.

Tab. 4

Ulcusvorgeschichte	Anzahl der Patienten
1. Ulcus duodeni	47
- blutend	12
- perforiert	3
- Auftreten länger zurück- liegend	32
2. Ulcus ventriculi	33
- blutend	3
- perforiert	3
- Auftreten länger zurück- liegend	27
3. Erosionen	29

Außerdem wurde soweit wie möglich geprüft, ob Patienten bis zum Tag ihrer Einlieferung bzw. noch in der OP-vorbereitenden Phase ihres Klinikaufenthaltes Medikamente einnahmen, welche die mögliche Bildung eines Streßulcus fördern oder hemmen konnten.

Zu den ulcerogenen Medikamenten werden vor allem Salicylate, Reserpin, Antikoagulantien und Glucocorticoide gezählt (28, 49, 77).

Davon nahmen 6 Personen Marcumar, 5 Patienten Salicylate und 1 Patient Cortison ein.

Bei 47 Patienten (9,2 %) konnte dagegen festgestellt werden, daß sie entweder unmittelbar vor ihrer Einlieferung oder kurz vor ihrer Operation in der stationären Vorbereitung mit ulcusterapeutischen Medikamenten behandelt wurden. So waren bei ihrer Verlegung auf die Intensivpflegestation bereits 3 Patienten mit Antacida (0,6 %) und 44 Patienten (8,6 %) mit Cimetidin (Tagamet^R) prämediziert.

Die längste gesicherte Prämedikationsdauer von Cimetidin (Tagamet^R) belief sich auf 7 Tage.

Im Zusammenhang damit sei darauf hingewiesen, daß von diesen Patienten niemand eine blutende Streßläsion entwickelte, währenddessen 1 Patient unter Marcumar eine Streßblutung erlitt, die aber keiner operativen Versorgung bedurfte.

Prämedikation		
1. Ulcerogene Medikamente	Anzahl der Patienten	Streß- blutungen
- Antikoagulantien	6	1
- Salicylate	5	0
- Glucocorticoide	1	0
Total	12 (2,4 %)	1
2. Ulcustherapeutica		
- Antacida	3	0
- Cimetidin (Tagamet)	44	0
Total	47 (9,2 %)	0

Tab. 5

6. Cimetidin - Gabe

Da es bis heute noch keine Vorhersage gibt, welche Patienten ein Streßulcus entwickeln und welche bluten werden, ist bei allen Patienten eine prophylaktische Gabe von Cimetidin nötig. Auf der Intensivpflegeabteilung der Chirurgischen Universitätsklinik in Erlangen erhalten deshalb praktisch sämtliche Patienten Cimetidin (Tagamet[®]) zur Streßblutungsprophylaxe direkt nach der Operation bzw. nach der Aufnahme in den Wachsaal mit Polytrauma.

Als Initialdosis hat sich dabei in den ersten 24 Stunden 4x1 Ampulle i.v. (1 Ampulle enthält 200 mg Cimetidin) bewährt. Auf den darauffolgenden Tagen wurde die Dosis auf 6x1 Ampulle/die (1200 mg), meistens jedoch auf 8x1 Ampulle/die (1600 mg) umgestellt.

Bei gegebener Indikation, so bei Komplikationen oder dem Verdacht auf eine bestehende Streßblutung, wurden die Cimetidin-Dosen drastisch auf 10x1 Ampulle/die (2000 mg), meist aber auf 12x1 Ampulle/die (2400 mg) erhöht.

Die Applikation erfolgte als intravenöse Injektion bzw. als Infusion über einen sog. »zentralen Venenkatheder« in der oberen Hohlvene. Sobald die größten Komplikationen überwunden waren und die Patienten aus dem Wachsaal auf eine normale Station verlegt werden konnten, wurde die tägliche Cimetidin-Dosis nach dem bewährten Schema, 3x1 Tablette zu den Mahlzeiten und 1x2 Tabletten (1 Tablette enthält 200 mg Cimetidin) vor dem Schlafengehen, auf 1000 mg/die per os reduziert (58).

423 Patienten (83,1 %) wurden mehr als 3 Tage mit Cimetidin (Tagamet^R) behandelt, die meisten davon über 10 Tage lang, wobei die längste Zeit 37 Tage betrug.

ANZAHL D. PATIENTEN

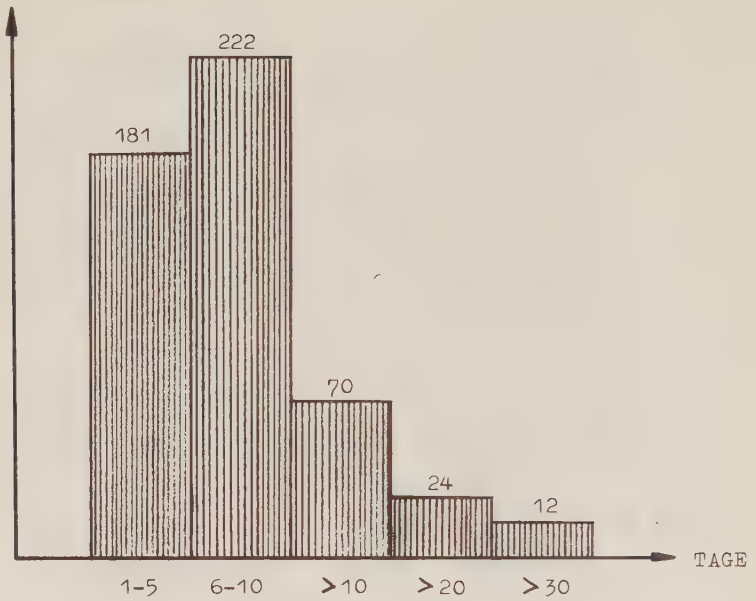


Abb. 5

Cimetidin - Prophylaxe (Behandlungsdauer in Tagen)

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben über den zeitlichen Schwerpunkt von Streßblutungen, doch stimmen alle Autoren darin überein, daß in den ersten 2 Wochen nach erfolgter Operation oder Trauma das Risiko hierfür überdurchschnittlich hoch anzusetzen ist (33, 45, 48, 60, 82).

Müller berichtet von einer Untersuchung, bei der die früheste Blutung einen Tag nach einem operativen Eingriff und die späteste 14 Tage nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma beobachtet wurde. Für den Zeitpunkt des Auftretens der Ulcuskomplikation ließen sich zwei Gipfel, um den vierten und siebten bis achten Tag feststellen (60).

Konrad : " In acht von vierzehn Fällen kam es zwischen dem zweiten und vierten Tag zum Magendurchbruch " (48).

Jenny et al. : " Am stärksten sind die Patienten in der Zeit vom 11. bis 15. postoperativen Tag gefährdet " (45).

Zusammenfassend und eigene Untersuchungen zugrundeliegend schreiben Zimmermann und Larena :

" Diese sog. » Streßulcera « manifestieren sich in der Regel innerhalb der ersten 14 Tage nach der vermeintlich auslösenden Ursache" (82).

Eine Cimetidin- Prophylaxe sollte deshalb mindestens diesen kritischen Zeitraum abdecken, was an der hiesigen Klinik bei entsprechender Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Schwere des Leidens auch bei 106 Patienten (20,8 %) durchgeführt werden konnte.

7. Blutungssymptome

Zur Feststellung einer möglichen postoperativen bzw. posttraumatischen gastrointestinalen Blutung wurde bei Durchsicht der Krankengeschichten darauf geachtet, ob besonders in der kritischen Phase nach Einsetzen der Streßsituation, aber auch darüber hinaus, ein Hinweis auf eine blutende Läsion zu verzeichnen war.

Dazu wurden diejenigen Kriterien herangezogen, welche nach Konrad und Berndt in rund 80 % auf eine gastroduodenale Komplikation hindeuten, nämlich Hämatemesis, Teer- bzw. Blutstuhl, Kreislaufkollaps und Hb - Abfall (49).

Weiter schreibt Konrad : " Die Symptomatik variiert erheblich. Klagen Patienten über Oberbauchschmerzen und Brechreiz, können Blässe und Pulsfrequenz auf eine Blutung hinweisen. Bluterbrechen fehlt häufig bei im Duodenum lokalisierten Ulcera. Oft weisen nur ein- oder zweimalig abgesetzter Teerstuhl auf die gastroduodenale Blutung hin. Registriert das Pflegepersonal den Teerstuhl nicht, wird der

anschließende Abfall des Blutfarbstoffes vom Arzt fälschlicherweise als Folge des Primäreingriffes angesehen. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen Teer- und Blutstuhl. Wird Blutstuhl abgesetzt, besteht eine lebensbedrohliche, meist arterielle Blutung. Wie die Erfahrung zeigte, können Blutungen so akut einsetzen und ein solches Maß erreichen, daß eine Diagnosestellung nicht mehr möglich ist. Im Vordergrund steht hier der Kreislaufkollaps" (49).

37 Patienten (7,3 %) hatten derartige Blutungssymptome, einzeln oder kombiniert, aufzuweisen, die sich folgendermaßen verteilten :

Blutungssymptome	Häufigkeit des Auftretens
Teerstuhl	30x
Blutstuhl	0x
Hämatemesis	9x
Hämoglobinsturz	37x
Blutdruckabfall	21x

Tab. 6

" Als Kriterium einer schweren Blutung gilt die transfundierte Blutmenge (ab 1500 ml Blut), welche zur Kompensation des Blutverlustes erforderlich ist " (49).

Mit den von uns registrierten Teerstühlen und Hämatemesis waren Blutverluste von 50 bis 1100 ml/die verbunden, die in 7 Fällen eine Volumensubstitution nötig machten.

Kleinere Blutverluste wurden nicht als klinisch relevante Streßulcera berücksichtigt, da nach Zimmermann geringe Blutungen in den oberen Gastrointestinalraum oft bei Operierten bzw. nach schweren Traumen beobachtet werden, deren Therapie im allgemeinen unproblematisch sind (82).

Auf die Erfassung der subjektiven Beschwerden der Patienten mußte wegen der retrospektiven Anlage dieser Arbeit verständlicherweise verzichtet werden.

8. Streßblutungen trotz Cimetidin - Prophylaxe und Therapie

9 Patienten (1,8 %) mit Blutungssymptomen hatten trotz Cimetidin - Prophylaxe ein Streßulcus entwickelt !

Dies wurde in 7 Fällen durch Gastroduodenoskopie, in 2 Fällen durch innere Leichenschau eindeutig verifiziert.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß diese beiden Todesfälle zweifelsfrei das Grundleiden (Multi - trauma) bzw. Komplikationen (Lungenödem) als Ursache hatten, wobei die Streßläsionen gemäß des Sektionsberichtes bei Eintritt des Todes schon im Abheilen begriffen waren.

Patienten mit Streßulcus trotz Cimetidin	9
Noch am Leben	7
gestorben	2
hiervon verblutet trotz Cimetidin	0

Die Blutungssymptome der verbleibenden 28 Patienten konnten klar auf andere postoperative oder post - traumatische Ursachen zurückgeführt werden.

Tab. 7

Blutungssymptome bei Patienten mit Streßblutungen	
Blutungssymptom	Häufigkeit d. Auftretens
Teerstuhl (mit Blutverlusten bis 1100 ml/die)	9x
Blutstuhl	0x
Hämoglobinsturz	6x
Blutdruckabfall	5x
Hämatemesis (mit Blutverlusten bis 900 ml/die)	3x

Diese Blutungssymptome traten fast ausschließlich in der ersten postoperativen Woche, d.h. zwischen dem dritten und sechsten und nur einmal am zehnten postoperativen Tag auf.

" Im eigenen Krankengut manifestieren sich die Symptome postoperativer Geschwüre und Erosionen in 60 % zwischen dem zweiten und sechsten Tag " (49).

ANZAHL D. PATIENTEN

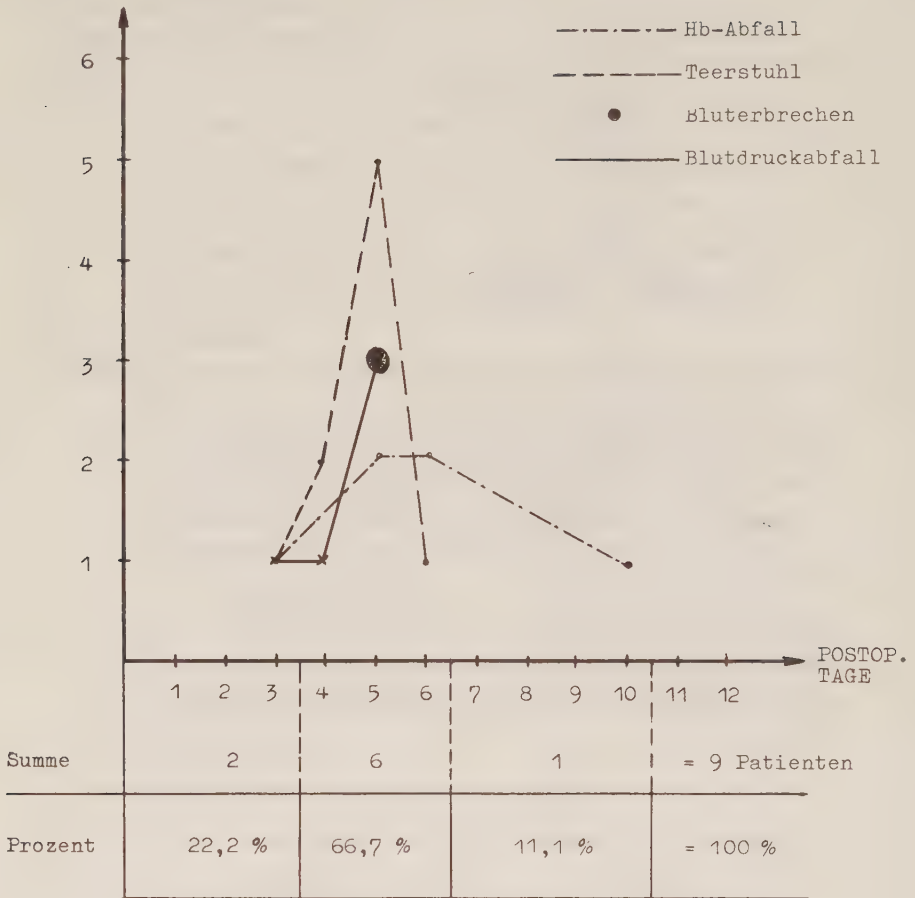


Abb. 6

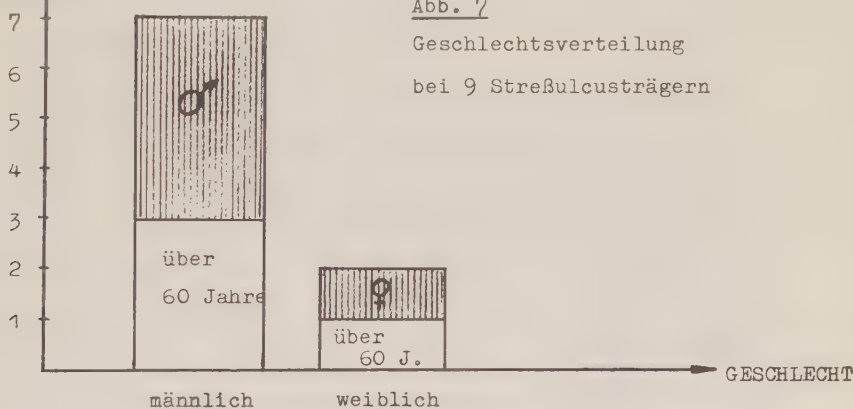
Zeitliches Auftreten von postoperativen bzw. post-traumatischen Blutungssymptomen bei 9 Patienten mit Streßläsionen trotz Cimetidin-Prophylaxe

Auch in bezug auf die Geschlechts- und Altersverteilung stimmen unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren überein.

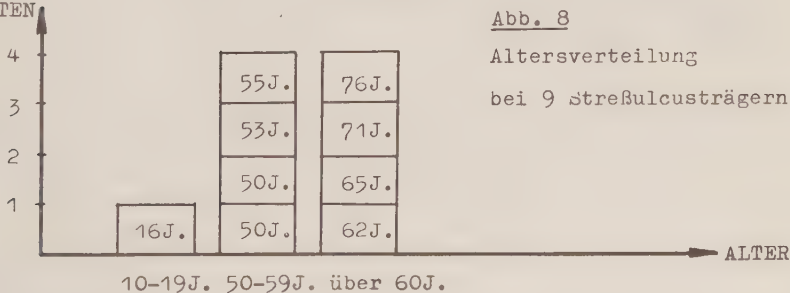
So waren sieben der Streßulcusträger männlichen Geschlechts und vier Patienten über 60 Jahre (20, 33, 45, 55, 77).

Eine Patientin mit Multitrauma war 16 Jahre, alle übrigen hatten das 50. Lebensjahr bereits vollendet.

ANZAHL D.
PATIENTEN



ANZAHL D.
PATIENTEN



5 Patienten, die trotz Cimetidin-Prophylaxe eine blutende Streßläsion entwickelten, hatten bereits eine Ulcusvorgeschichte.

Ulcusvorgeschichte bei 9 Streßulcusträgern	
1. Klinikeinweisung wegen blut. ul. duod.:	2
2. Klinikeinweisung wegen perf. ul. vent.:	2
3. Überstandenes Ulcusleiden	
(Ulcus ventriculi vor 6 Jahren)	: 1

1 Patient blutete unter Marcumar:

Tab.8

In 7 Fällen ging der Streßläsion ein bauchchirurgischer Eingriff voraus, zweimal wurden Patienten nach Multitrauma mit Schädel-Hirn- Beteiligung auf die Intensivpflegeabteilung gelegt. Die dortige Aufenthaltsdauer schwankte zwischen 2 und 13 Tagen, wobei 4 Patienten länger als 7 Tage im Wachsaal zubringen mußten.

2 Patienten hatten während dieser Tage Komplikationen durchzumachen, die bei einem Patienten zum Tode führten (Lungenödem).

Tab.9

Leiden	Patienten	Komplikationen
Bauchchirurgie	7	
- Sigmadiverticulitis	2 (3 Tg.)	
- Colon-Ca	1 (2)	
- akutes ul. duod.	2 (+)	
- akutes ul. vent.	2 (18)	1 Insuff. d. Pyloropl.
Multitrauma	(7)	1 Lungenödem
- mit SH-Beteiligung	2 (17)	

Die Zahl in Klammer () gibt die Dauer des Wachaal-
aufenthaltes in Tagen an.

Aufgrund postoperativer Gastroduodenoskopie bzw.
Sektion konnten die Streßläsionen lokalisiert
werden. Dabei fanden sich die meisten Blutungen
im Duodenum.

Sitz der Blutungsquelle	Ulcus im Magen	Ulcus im Duod.	Läsionen im Magen u. Duod.	Gesamt
Anzahl	2	4	3	9
einzel	1	3	0	4
multipel	1	1	3	5

Tab.10

Alle diese Patienten wurden bis zum Auftreten der Blutung mit 8x1 Ampulle/die (1600 mg Cimetidin) prophylaktisch behandelt.

Trotzdem entwickelten sie eine blutende Streßläsion im oberen Gastrointestinalraum.

Nachdem aber daraufhin die Cimetidin-Dosis drastisch auf 12x1 Ampulle/die (2400 mg) heraufgesetzt wurde, konnte ein Sistieren der Blutung und der Beginn der Heilung erzielt werden.

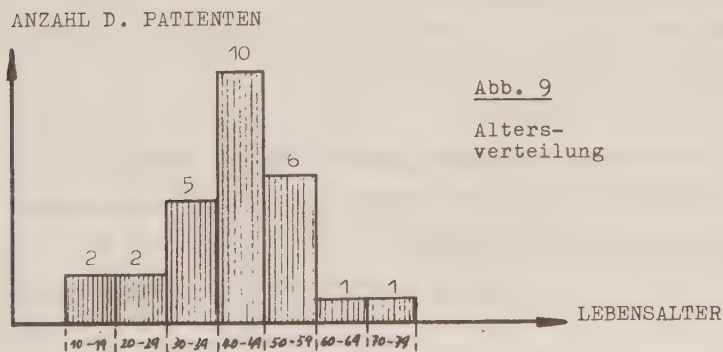
Es ist wohl bedeutungsvoll festzustellen, daß nach unseren Untersuchungen keine Operation zur Stillung einer Streßblutung nötig war.

Kein Patient verstarb an einer streßbedingten postoperativen bzw. posttraumatischen Läsion im oberen Magen-Darm-Kanal.

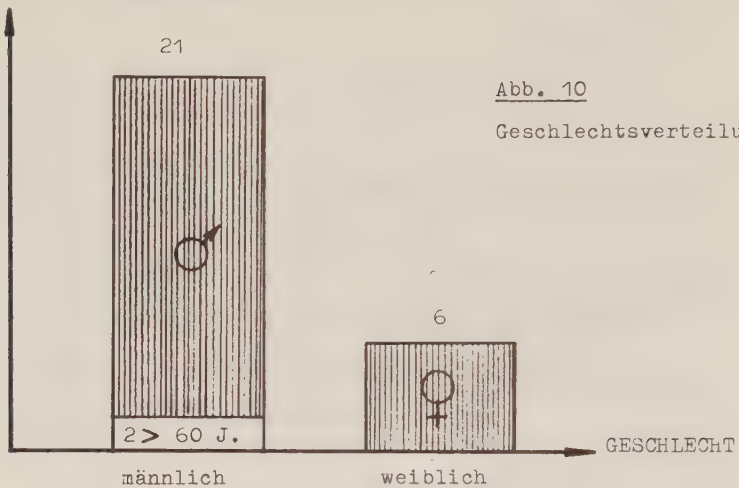
9. Streßblutungen ohne Cimetidin - Prophylaxe und Therapie

Zusätzlich wurden im Zeitraum vom 22. 10. 1979 bis 17. 04. 1980 die Krankheitsverläufe von 27 Patienten untersucht, die aufgrund der Möglichkeit der normalen Nahrungsaufnahme nach bestimmten gefäßchirurgischen bzw. urologischen Eingriffen oder wegen der sofortigen postoperativen Verlegung auf die Station nach einigen bauchchirurgischen Operationen kein Cimetidin zur Streßblutungsprophylaxe erhielten.

Hierbei handelte es sich um 21 Männer (77,8 %) und 6 Frauen (22,2 %) im Alter von 17 bis 71 Jahren, von denen zwei männliche Patienten (7,4 %) das 60. Lebensjahr bereits überschritten hatten.



ANZAHL D. PATIENTEN



Als Grunderkrankungen lagen 13 bauchchirurgische, 8 urologische und 5 gefäßchirurgische Eingriffe, sowie ein Fall schwerer Schnittverletzungen vor.

Keiner dieser 27 Patienten ohne Cimetidin - Prophylaxe verstarb während seines Aufenthaltes an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen.

Tab.11 Verteilung der Grundleiden

Grunderkrankung	Anzahl der Patienten
<u>Operationen</u>	26
- Bauchoperationen	13
- Urologische Operationen	8
- Gefäßoperationen	5
<u>Trauma</u>	1
- schwere Schnittverletzungen	1

Eine Ulcusvorgeschichte wiesen 8 Patienten (29,6 %) auf, wobei es sich meist um alte Ulcera handelte, die teils bis zu 15 Jahre zurücklagen. Aber auch frische Läsionen konnten gastroduodenoskopisch diagnostiziert werden.

3 Patienten (11,1 %) nahmen unmittelbar vor oder nach ihrer Operation ulcerogene Medikamente , wie z.B. Anti - koagulantien (Marcumar) und Salicylate ein, während - dessen 8 Patienten (29,6 %) in der präoperativen Phase bis zu 5 Tage lang mit Ulcustherapeutica (Antacida, Cimetidin) versorgt wurden.

Dabei kam es bei den beiden macumarierten Patienten postoperativ zu blutenden Streßläsionen.

Tab.12

Ulcusvorgeschichte	Anzahl der Patienten
1. Ulcus duodeni	5
- akut	1
- Auftreten länger zurückliegend	4
2. Ulcus ventriculi	2
- akut	0
- Auftreten länger zurückliegend	2
3. Erosionen	1

Prämedikation		
1. Ulcerogene Medikamente	Anzahl d. Patienten	Streß- blutungen
- Antikoagulantien	2	2
- Salicylate	1	0
Total	3 (11,1%)	2
2. Ulcusterapeutica		
- Antacida	1	0
- Cimetidin (Tagamet)	7	0
Total	8 (29,6%)	0

Tab.13

Insgesamt 3 Patienten (11,1 % !), die ohne Cimetidin-Prophylaxe versehen waren, entwickelten ab dem 3. bis 7. postoperativen Tag eine blutende Streßläsion im oberen Magen-Darm-Trakt, wobei die Blutungssymptome in allen drei Fällen durch einen starken Hb-Abfall und in zwei Fällen zusätzlich durch Teerstühle gekennzeichnet waren.

Bei diesen 3 Patienten wurde sogleich eine endoskopische Abklärung veranlaßt, die jeweils die Streßläsionen verifizieren und lokalisieren konnte.

Dabei fanden sich die meisten Blutungsquellen im Duodenum, oftmals knapp postpylorisch, und einige wenige in der Cardia.

Sitz der Blutungsquelle	Ulcus im Magen	Ulcus im Duod.	Läsionen im Magen u. Duod.	Gesamt
Anzahl	1	1	1	3
einzel	1	0	0	1
multipel	0	1	1	2

Tab.14 Lokalisation der Streßläsionen

Eine Ulcusvorgeschichte konnte bei keinem Patienten gefunden werden.

2 Patienten bluteten unter Marcumar.

Tab.15 Übersicht über 3 Fälle von Streßblutungen
ohne Cimetidin-Prophylaxe

Patient	H. J.	A.K.	H. T.
Geschlecht	männlich	männlich	männlich
Alter	71 Jahre	51 Jahre	56 Jahre
Grundleiden	Colon-Ca	O.schenkel-thrombose	Art. Ver-schlußkrank
Blutungssymptome	Hb-Abfall Teerstuhl	Hb-Abfall	Hb-Abfall Teerstuhl
zeitl. Auftreten	5.postop.T.	3.postop.T.	7.postop.T.
Ulcusvorgeschichte	-	-	-
Endoskopie	ja	ja	ja
Sonstiges	-	Marcumar	Marcumar

Sobald sich die Blutungssymptome manifestiert hatten und eine Streßläsion endoskopisch festgestellt worden war, wurden die Blutungen bei allen drei Patienten konservativ mit hochdosierter Gabe von Cimetidin (Tagamet^R) angegangen.

Dabei wurden entweder über mehrere Tage - meist bis zur Entlassung - 8x1 Ampulle (1600 mg) / die bzw. 12x1 Ampulle (2400 mg) / die i.v. appliziert oder bei einem besseren Befinden des Patienten auf die orale Gabe von 1600 mg bzw. 2000 mg Cimetidin (Tagamet^R) nach dem Schema 2-2-2-2 Tabletten / die bzw. 2-2-2-4 Tabletten / die umgestellt.

Zusätzlich wurde bei den marcumarisierten Patienten das Antikoagulantium abgesetzt.

Es ist wichtig zu vermerken, daß auch hier in allen drei Fällen eine Blutstillung und ein Heilungsbeginn durch die konservative Maßnahme der Cimetidin-Gabe erzielt werden konnte und kein Patient wegen einer Streßblutung verstarb oder operiert werden mußte.

Aufgrund der gefundenen starken Unterschiede im Auftreten von streßbedingten Läsionen im oberen Magen-Darm-Trakt bei (1,8 %) und ohne (11,1 %) Cimetidin-Prophylaxe,

erscheint es uns als sinnvoll, diesen Wirkstoff generell zur Vorbeugung von Streßblutungen in allen nur möglichen Bereichen der Chirurgie einzusetzen.

C. Die Streßblutung und ihre Prophylaxe in der Klinik

I. Entstehung von Streßläsionen

1. Definition und Erläuterung

Unter einem "Streßulcus" im weitesten Sinne versteht man eine akute gastroduodenale Läsion, die eine verschiedene Tiefe in der Magen- bzw. Duodenalwand erreicht. Hierzu gehören die Erosion, welche die muscularis mucosae nicht überschreitet, wie auch das echte akute Ulcus bis hin zur Ulcusperforation (34).

Die streßbedingten Läsionen treten bei schweren Belastungen des Organismus auf, so bei Verbrennungen von über 15 % der Körperoberfläche (Curling-Ulcus, nur im Duodenum), nach schweren Traumen und Blutverlusten, nach ausgedehnten chirurgischen Eingriffen, sowie bei respiratorischer und kardialer Insuffizienz. Ferner findet man Streßulcera bei septischen Krankheitsbildern. Schließlich wird eine weitere Form des perakuten Ulcus auch als Cushing-Ulcus bezeichnet. Es tritt bei Hirntumoren, Poliomyelitis, nach Schädel-Traumen und nach neurochirurgischen Eingriffen auf. Auch in der Transplantations - chirurgie ist die Entstehung von Streßulcera eine gefürchtete Komplikation (36, 53, 55).

Obwohl sich die Streßulcera von den herkömmlichen Magen-Zwölffingerdarmgeschwüren histologisch kaum unterscheiden, zeichnen sich erstere doch durch ihre meist enorme Größe und ihr nicht selten multiples Auftreten aus. Die meisten autoptisch gesicherten Streßulcera weisen einen mittleren Durchmesser von 2 - 3 cm auf. Als Ausdruck des akuten Entstehens sind die Ränder in der Regel glatt, und die Geschwüre wirken wie ausgestanzt. In den meisten Fällen zeigt sich auf dem Ulcusgrund, etwa in der Mitte, ein arrodirtes, blutendes oder thrombotisch verschlossenes arterielles Gefäß (14, 25, 60).

Makro- und mikroskopisch ist keine oder aber nur eine ganz geringe entzündliche Reaktion sowie Infiltration in die Umgebung zu beobachten (82).

Die Streßulcera manifestieren sich in der Regel durch Komplikationen, wie Blutung und Perforation (60).

Konrad spezifiziert diesen Sachverhalt : " Die häufigste Komplikation des Ulcus oder der Schleimhauterosion ist die Blutung " (48).

Streßulcera können in allen Magen- oder Duodenalabschnitten lokalisiert sein, doch findet man sie bevorzugt in der Minorseite des Magenantrums und der Minorseite und Hinterwand des postpylorischen Duodenalanteils. Dies scheint daher zu rühren, daß das relativ gefäßreiche Antrum und das unmittelbar an den Pylorus angrenzende Duodenum offensichtlich bei einer lokalen Ischämie bei gleichzeitiger Magenhypersekretion, d.h. bei einem Mißverhältnis zwischen Blutversorgung der Magenwand und pH - Wert des Magensaftes, Ulcerationen eher zugänglich sind als die übrigen Abschnitte des Magens und Duodenums (23, 60).

2. Risikopatienten

Grundsätzlich können alle Patienten, die der Streß-situation in der Intensivpflegeabteilung nach Operation oder Trauma ausgesetzt sind, als besonders ulcusgefährdet angesehen werden, denn sie befinden sich dort in einer "psychischen Schrecksituation" (35), da sie Tag und Nacht von Licht, Lärm, stöhnenden und sterbenden Patienten umgeben sind, zudem meist noch Schmerzen haben und durch fortlaufendes Pulszählen und Messen von Blutdruck und Temperatur belästigt werden (23, 38).

Ein besonders hohes Risiko ist jedoch bei solchen Kranken zu verzeichnen, die viele Komplikationen haben. Hierzu müssen die protrahierte Ateminsuffizienz mit der Notwendigkeit maschineller Dauerbeatmung (16, 26, 39, 82), das Nierenversagen, die Urämie mit dem Risiko einer urämischen Blutung und die schwere Sepsis mit sepsisbedingtem Leber-, Nieren- und Atemversagen gezählt werden (30, 39).

Außerdem wird das Auftreten von blutenden Streßläsionen oft nach Multitrauma, auch mit Schädel-Hirn-Beteiligung, und nach neurologischen Operationen (Cushing - Ulcera), Verbrennungen (Curling - Ulcera), Nierentransplantationen (23, 46) und

bei Patienten mit einer Ulcusvorgeschichte beobachtet (40).

Müller et al. schreiben in ihrer Arbeit über " das akute gastroduodenale Streßulcus in der Chirurgie " zu dieser Problematik :

" Zusammenfassend sind wir aber der Meinung, daß nur das Zusammentreffen zahlreicher Faktoren die Heftigkeit der durch eine Streßsituation ausgelösten Reaktionen des Adaptationssyndroms bestimmt, wobei der Schwere eines durchgemachten Schockzustandes durch einen ausgedehnten operativen Eingriff oder ein Trauma eine ebenso hohe Bedeutung zukommt wie der von Mensch zu Mensch verschiedenen Reizschwelle (60).

Demnach scheint die individuelle Disposition ein wesentlicher Faktor der Streßulcus-Entstehung zu sein.

Bei denjenigen Kranken unserer Untersuchung, die trotz Cimetidin-Prophylaxe eine blutende Streßläsion entwickelten, waren in 7 von 9 Fällen solche Risikofaktoren gegeben :

Multitrauma	
- mit Schädel-Hirn-Beteiligung	2
Akute Ulcusvorgeschichte	4
Ulcerogene Medikamente (Marcumar)	1
Total	7

Tab.16 Risikofaktoren bei Streßulcusträgern

Auf die einzelnen pathophysiologischen Vorgänge, die als eigentliche Ursachen von streßbedingten Läsionen diskutiert werden, soll im folgenden noch eingegangen werden.

3. Mechanismus der Streßulcus - Entstehung

Die Faktoren, die zur Entwicklung von Streßblutungen führen, sind noch nicht vollständig aufgeklärt.

Man nimmt jedoch an, daß eine Einschränkung der Integrität der Magenmukosa in allen Fällen die Voraussetzung für die Auslösung von Streßblutungen ist.

Dabei gelten nach Lorenz, Reimann et al. (55) vor allem vier pathogenetische Prinzipien :

1. Die Hypersekretion von Magensäure
2. Der duodenogastrale Reflux
3. Die verminderte Zellregeneration der Magenschleimhaut
4. Die Schleimhautischämie

Allen diesen Überlegungen liegt Selyes Lehre vom allgemeinen Adaptationssyndrom und den Adaptationskrankheiten (73) zugrunde. Demnach ist die Streßläsion als Folge einer Fehlanpassung des Organismus oder deren überschießenden Begleitreaktionen auf einen meist übermächtig wirkenden Stressor zu betrachten. Dieser Adaptationsvorgang geht von einer vermehrten Ausschüttung nebennierenrindenstimulierender Substanzen (ACTH, Corticotropin) aus, was zu einer vermehrten HCl-Produktion der Parietalzellen des Magens, einer verminderten Zellregeneration der Magen-

schleimhaut und einer erhöhten Verletzlichkeit der Zellmembran führt (55).

Der gleiche Effekt tritt bei einer medikamentösen Gabe von Glucocorticoiden ein, wie sie in der Transplantationschirurgie zur Immunsuppression angezeigt ist. Bei Nierenübertragungen scheint dies zusammen mit dem Operationstrauma, einer möglichen Transplantatsabstoßung und einer erhöhten Harnstoffkonzentration zu einer übermäßigen Streßulcusgefährdung zu führen (23, 40, 46).

Außerdem werden nach solch schweren Operationen und vor allen Dingen bei Patienten mit Polytrauma und Sepsis erhöhte Plasmahistaminspiegel beobachtet. Histamininjektion beim »augmented histamine test« verursacht akute Läsionen beim Menschen (47). Intra- und postoperativ treten beim Menschen Histaminspiegel im Plasma auf, die denen beim Histamintest entsprechen (54, 72).

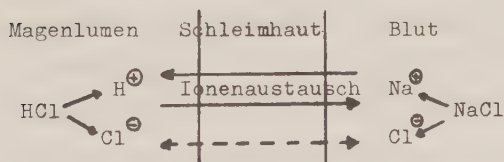
Histamin nimmt bei der Streßulcus-Pathogenese eine Schlüsselfunktion ein, indem es nach vagaler oder Gastrin-stimulierter Bildung in den Mastzellen der Magenschleimhaut zu einer vermehrten Säuresekretion der Belegzellen führt.

Histaminfreisetzung beim Menschen stellt vor und nach Operationen, sowie bei Trauma und respiratorischer Insuffizienz ein häufiges Ereignis dar. Es führt neben der Stimulierung der Magensäuresekretion in der Mikrozirkulation zur Vasodilatation und damit zum Versacken von Blut (55).

Hyperacidität ist oft auch auf einen erhöhten Vagotonus zurückzuführen, wie er vielmals nach chirurgischen Eingriffen am Gehirn (Cushing-Ulcera), Erkrankungen des Nervensystems oder aufgrund eines erhöhten intracraniellen Druckes nach schweren Schädel-Hirn-Traumen durch Reizung der Vaguskerne in den hypothalamischen Zentren auftritt (23, 55, 57, 77).

Neben einem bei Intensivpatienten gesteigerten Gallereflux, der durch die enthaltenden Lysolecithine und Gallensäuren den Magenschleim zerstören kann (70), wird noch die Schwächung der Schleimhautbarriere als ein Hauptkriterium bei der Streßulcus-Pathogenese beschrieben (16, 45, 55, 57, 60, 61, 75). Dies geschieht durch eine schockbedingte Vasokonstriktion im Splanchnicusgebiet, die eine lokale Ischämie zur Folge hat.

Die Ischämie in der Mukosa führt zu einem Energie-
defizit mit Erythrozytenaggregation (sludge) (6)
und Störung der Mikrozirkulation. Auch hier spielt
das Histamin als Vasotransmitter zusammen mit Serotonin
und den Kininen eine wichtige Rolle. Die durch das
Platzen von Blutgefäßen entstehenden Gewebsnekrosen
schwächen die Schleimhautbarriere. Diese ist nun nicht
mehr in der Lage, den rückdiffundierenden Wasserstoff-
ionen zu widerstehen und sie zu neutralisieren. In
einem derartigen nekrotischen Bereich führt das
Säure-Pepsin-Gemisch zur Andauung und damit zur
hämorrhagischen Erosion.



Schematische Darstellung der Diffusion von Wasser -
stoff- und Natriumionen durch die Magenschleimhaut.
Nach Teorell (79).

II. Therapie und Prophylaxe ohne Cimetidin (Tagamet[®])

1. Konservativ

Erst seit der zweiten Hälfte der siebziger Jahre gibt es die Möglichkeit, prophylaktisch und therapeutisch streßbedingte Läsionen mit Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten zu behandeln.

1967 schreiben Müller und Mitarbeiter : " Die Therapieerfolge sind wenig befriedigend " (60).

Dabei wird die Letalität bei konservativer wie chirurgischer Therapie von den meisten Autoren zwischen 60 und 95 % als äußerst hoch angegeben (45, 59, 60, 66, 77).

So bestand die konservative Therapie von Streßblutungen im allgemeinen in einer initialen Schockbekämpfung durch Volumensubstitution, meist mit als Hämostypticum wirkendem Frischblut, einer vollkommenen Nahrungskarenz mit parenteraler Zufuhr von Humanfibrinogen und Epsilon-Amino-Caprinsäure und einer täglichen mehrmaligen Ausspülung des Magens mit eiskalter physiologischer Kochsalzlösung zur Tonisierung und

Entleerung des Magens von Coagula.

Außerdem wurde eine Dauerabsaugung des Magensaftes zur Neutralisierung und ein Tropfeinlauf von gekühlter Milch (milk-drip) mittels Magensonde, sowie die lokale Applikation hoher Dosen Antacida empfohlen (45, 49, 60, 82).

Die Wirksamkeit von Hypothermie und intragastral applizierten Hämostyptica zur lokalen Blutstillung erscheint fragwürdig (33, 82).

Für die medikamentöse Therapie finden seit jeher Anticholinergica zur "chemischen Vagotomie", Antacida zur Säurepufferung im Magen, Pirenzepin, Carbenoxolon-Natrium zur Verbesserung der Schleimhautresistenz, Prostaglandine und Secretin Anwendung. Doch sind diese Mittel wegen ihrer teils erheblichen Nebenwirkungen und ihrer oft geringen Spezifität nicht als optimal geeignet anzusehen und nur in Verbindung mit der neuen Klasse der Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten von Bedeutung (31).

Fritsch : " Wir sind der Meinung, daß die derzeitige Ulcustherapie mit der Anwendung von Antacida und/oder Cimetidin vollkommend ausreichend ist " (31).

Die therapeutische Wirksamkeit von Psychopharmaka und entglycyrrhetinisierten Süßholzextrakten ist bislang nicht eindeutig geklärt (31, 77).

Auch die Laserkoagulation fand keine breite Anwendung bei der konservativen Stillung von Streßblutungen (27, 59).

2. Chirurgisch

Zur operativen Therapie wurden alle Methoden, von der subtotalen Magenresektion (33, 41, 45, 48, 60) über sämtliche Variationen der Vagotomie mit und ohne Pyloroplastik (11, 29, 33, 62, 65, 78) bis hin zur einfachen Gastrotomie mit Umstechung der Blutungsquelle (33) beschrieben.

Zimmermann 1973 : " Die Vielfältigkeit und die Ergebnisse der in der Literatur beschriebenen Eingriffe weisen daraufhin, wie unbefriedigend die chirurgische Therapie der Blutungen aus akuten Ulcerationen auch heute noch ist " (82).

Allein die Ulcsumstechung mit selektiv-proximaler Vagotomie (SPV) und Pyloroplastik scheint im letzten Jahrzehnt einigermaßen befriedigende Resultate erbracht zu haben (3, 63, 66).

3. Prophylaktisch

Die Vagotomie erwies sich auch in der Vermeidung von Streßulcera im Tierexperiment als erfolgreich und wird inzwischen auch bei Nierentransplantationen prophylaktisch angewendet (55).

Bevor Cimetidin (Tagamet[®]) zur Verfügung stand, wurden alle Patienten auf der Intensivpflegeabteilung der Chirurgischen Universitätsklinik in Erlangen zur Streßblutungsprophylaxe mit hochdosierten Gaben von Antacida, Wachstumshormon und Vitamin A zur Säurepufferung bzw. zur schnelleren Regeneration der Magenschleimhaut behandelt (39).

Andernorts werden als prophylaktische Maßnahmen genannt :

Ausreichende analgetische und sedierende Medikamente, Breitbandantibiotica bei besonders gefährdeten Schwerstkranken zur Vermeidung von Infektionen, Verhinderung und Behebung respiratorischer Insuffizienz, schnellstmögliche Beseitigung von Schock und Hämokonzentrationszuständen, Dauerabsaugung des Magensaftes bei allen Patienten mit größeren Operationen oder nach schweren Unfällen, orale Zufuhr leicht wasserlöslicher Antacida (82).

Ebenso wird als Prophylaxe die Bekämpfung auslösender Ursachen, wie Schock, Sepsis, Hypoxie, Hypotonie und Lungenkomplikationen, die Vermeidung ulcerogener Medikamente (Salicylate, Butazolidin, Steroide, Reserpin, Cytostatica) und die Verminderung der Sekreteinwirkung durch ständige Magenentleerung, frühe orale Ernährung und Antacidagabe durch die Magensonde vorgeschlagen (16, 45).

Spirgi und Rosetti betonen die Wichtigkeit der Streßblutungsprophylaxe :

1. Routinemäßige Gabe hoher Dosen von Antacida.
2. "Chemische Vagotomie" durch hochdosierte Verabreichung von Anticholinergica.
3. Postoperative bzw. posttraumatische Dekompression des Mageninhaltes mittels Magensonde bei parenteral ernährten Patienten bis zum Funktionieren der Peristaltik zur Vorbeugung einer Stase des Magensaftes (77).

Alle diese geschilderten Maßnahmen waren aber trotz des zum Teil hohen Aufwandes kaum oder nur sehr bedingt in der Lage, einer akuten, blutenden Streßläsion vorzubeugen und die sehr hohe Letalitätsquote spürbar zu senken.

III. Prophylaxe von Streßblutungen mit Cimetidin (Tagamet[®])

1. Chemie

Mit der Entwicklung einer spezifisch auf den Magen wirkenden, säuredrosselnden Substanz steht der Intensivmedizin im Cimetidin (Tagamet[®]) ein bahnbrechendes Medikament zur Therapie und besonders zur Prophylaxe von streßbedingten Läsionen im oberen Magen-Darm-Trakt zur Verfügung.

Es wird zwar diskutiert, daß in Streßsituationen die Säure- und Pepsin-Konzentration im Magen und Duodenum normal, dafür aber der gegen die Säure gerichtete Abwehrmechanismus der Mukosa geschwächt sei. Man kann aber im schweren protrahierten Streß nichts tun, um die geschwächte Schleimhautbarriere zu stärken (40). Deshalb basiert die Cimetidin-Prophylaxe auf dem Prinzip der Aggressorenschwächung. Die Überlegungen gehen dahin, daß eine fast vollständige Reduktion der Magensäuresekretion die Entstehung von blutenden Streßläsionen verhindert.

Im folgenden soll nun die Wirkungsweise dieses Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten und seine herausragende Stellung in der Streßulcusprophylaxe, auch aufgrund unserer eigenen Untersuchungsergebnisse, erläutert werden.

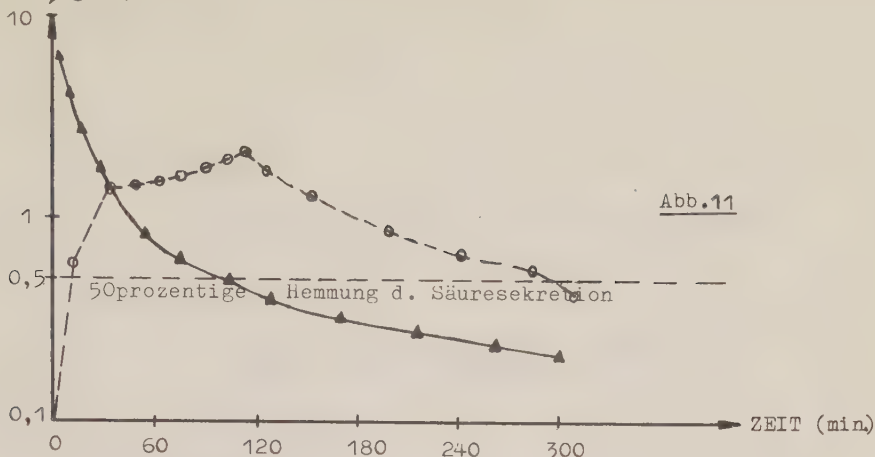
2. Pharmakologie

Nach oraler Verabreichung von Cimetidin erfolgt die Resorption quantitativ und nahezu vollständig, obgleich der Resorptionsort im Gastrointestinaltrakt nicht sicher bekannt ist, jedoch hauptsächlich im Ileum vermutet wird (37).

Untersuchungen an gesunden Probanden mit oral und intravenös verabreichtem Cimetidin zeigen eine große Verteilung des Wirkstoffes im menschlichen Organismus (außer ZNS) und eine Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von etwa 70 % (10, 37).

Dabei entspricht der Abfall des Cimetidin-Blutspiegels nach i.v. Applikation dem Konzentrationsanstieg nach oraler Gabe. Nach mehreren Stunden zeigen beide Blutspiegel einen parallelen Eliminationsverlauf (Zwei - Compartment - Modell) (37).

Cimetidin ($\mu\text{g/ml}$)



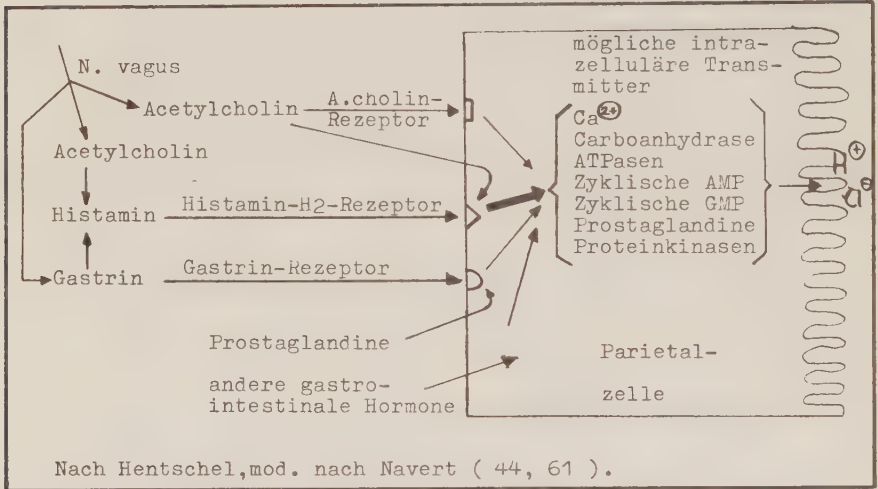
Cimetidin-Blutspiegel nach oraler Gabe von 200 mg Cimetidin (Kreise) und nach i.v. Injektion von 100 mg Cimetidin (Dreiecke) bei 4 Probanden (nach Griffiths (37)).

Wie ebenfalls aus dem Diagramm zu ersehen ist, treten Spitzenwerte für die Cimetidin-Konzentration im Blut meist 60 bis 90 Minuten nach Einnahme per os auf (9, 43), wobei eine Serumkonzentration von $0,5 \mu\text{g/ml}$ Cimetidin eine 50-prozentige Hemmung der maximalen Säuresekretion bewirkt. Eine solche Konzentration tritt schon in der ersten Stunde nach 250 mg Cimetidin oral auf und wird während insgesamt 4 Stunden überschritten (37).

Das Wirkungsprinzip der Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten liegt in der kompetitiven und dosisabhängigen Verdrängung des in der Magenschleimhaut gebildeten und durch Vagus- bzw. Gastrinstimulation freigesetzten Histamins von den H_2 -Rezeptoren der säureproduzierenden Parietalzellen (44, 51).

Dabei wird als meistgebräuchliche Hypothese ein Drei-Rezeptoren-Modell der Belegzelle diskutiert.

Abb.12



Der therapeutische und prophylaktische Wert von Cimetidin (Tagamet^R) besteht in seiner äußerst spezifischen Einsatzfähigkeit und in seiner intensiven Reduktion der Säuresekretion zugunsten einer Stärkung der defensiven Faktoren.

So werden die Basalsekretion, die nächtliche und die stimulierte Säuresekretion bei entsprechenden Dosen von 200 bzw. 400 mg Cimetidin für mindestens 4 Stunden um 37 % bis 95 % vermindert (1, 52).

Die Ausscheidung von Cimetidin erfolgt innerhalb 24 Stunden hauptsächlich über die Nieren.

Dabei finden sich durchschnittlich 70 % einer oralen Dosis von 200 mg im Urin als unverändertes Medikament, 5 % als 5-Hydroxymethylderivat und etwa 10 % als das Sulphoxyd von Cimetidin.

Ein geringer Teil wird über die Galle und die Faeces eliminiert (37).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung reduziert bzw. die Halbwertszeit verlängert, doch kommt es zu einem raschen Abfall der Blutspiegel unter Hämodialyse (10, 12, 37).

3. Toxikologie

Eine Toxizität von Cimetidin konnte beim Menschen bislang nicht festgestellt werden, da noch keine ausreichenden Erfahrungen aus der Langzeittherapie vorliegen (8).

Die im Tierversuch ermittelten Werte aber lassen darauf schließen, daß von einer übermäßigen bzw. langanhaltenden Einnahme von Cimetidin keine schwerwiegenden Schäden zu erwarten sind.

Bei einem Suicidversuch mit 10 g Cimetidin konnte bei einem jungen Mann weder eine Bewußtseinstrübung noch pathologische Blutparameter festgestellt werden (18).

4. Nebenwirkungen

In placebokontrollierten Studien von Sharpe und Hawkins wurden am häufigsten Kopf- und Muskelschmerzen (3,6 %), Müdigkeit (2,6 %), Diarrhoe (2 %), Exantheme (1,9 %), Schwindel (1,7 %) und Obstipation (1,1 %) als Nebenerscheinungen einer Cimetidin-Gabe gefunden, doch zeigten sich diese oftmals auch bei mit Placebo behandelten Patienten (10, 74).

Ebenso wurden geringfügige und vorübergehende Anstiege von Transaminasen (9, 74), alkalischer Phosphatase, Kreatinin und Harnsäure (10) beobachtet.

Bei Dosierungen von mehr als 1000 mg Cimetidin/die, welche insbesondere beim Zollinger-Ellison-Syndrom zur Anwendung kommen, wurden einzelne Fälle von Gynäkomastie und Galaktorrhoe, zum Teil mit einem erhöhten Prolactinspiegel, publiziert (2, 13, 22, 42, 74).

Als seltene Nebenwirkungen sind noch Verwirrtheitszustände (21), Arrhythmien (44) und ein Fall von Neutropenie (80) zu nennen.

Die Befürchtung, daß nach Absetzen des Präparates durch eine überschießende Säuresekretion (Säure-Rebound-Phänomen) frühe und häufige Ulcusrezidive entstehen, konnten am Menschen, auch bei Verabreichung erhöhter Dosen von Cimetidin, nicht bestätigt werden. Aufgrund sekretionsanalytischer Studien kommt Spence (76) zu dem Schluß, daß beim Menschen nach einjähriger Gabe von 1600 mg Cimetidin/die eher mit einer Verminderung der Parietalzellmasse zu rechnen ist.

Hentschel schreibt dazu zusammenfassend: " In Hinblick auf bisher rund 1,5 Millionen mit Cimetidin behandelten Patienten sind alle angeführten Nebenwirkungen als seltene Ereignisse zu bewerten, und Cimetidin kann unter den Medikamenten mit bekannter und gesicherter Wirkung bis jetzt zu den nebenwirkungsarmen Präparaten gezählt werden"(44).

Auch wir konnten in unserer Untersuchung keine derartigen Begleiterscheinungen bei der Streßblutungsprophylaxe mit Cimetidin feststellen.

5. Klinische Wirksamkeit

Seit der Einführung von Cimetidin (Tagamet[®]) zur Bekämpfung des Ulcusleidens haben sich weltweit viele Untersuchungen mit der klinischen Wirksamkeit dieses Medikaments befaßt.

So kam man zu dem Ergebnis, daß Cimetidin eine äußerst wertvolle Substanz zur Therapie akuter Magen- und Duodenalulcera (9), hämorrhagischer Gastritiden (26), Reflux-Ösophagitis (15), der Hypersekretion bei Zollinger-Ellison-Syndrom (13) und akuter gastro-duodenaler Blutungen darstellt.

Autor	Patienten	Heilungsquoten in %		
		Cimetidin	Placebo	p
Bardhan et al.	209	61	23	<0,005
Blackwood et al.	23	82	25	<0,02
Bodemar et al.	44	90	36	<0,001
Gray et al.	38	85	28	<0,001
Hentschel et al.	100	73	32	<0,001
Hetzel et al.	67	82	39	<0,001
Lambert et al.	140	76	59	<0,04
Malchow et al.	67	88	79	n.s.
Peter et al.	78	76	58	n.s.
Semb et al.	39	85	60	n.s.

Heilungsquoten f. Cimetidin und Placebo von 10 Doppelblindstudien. Behandlungsdauer 4-6 Wochen. Aus (44).

Gerade aber der Umstand, daß streßbedingte Blutungen in der Intensivmedizin bei Risikopatienten schwer zu beherrschen waren und somit eine lebensbedrohliche Komplikation darstellten, hat der Streßulcusprophylaxe immer mehr Bedeutung verliehen.

Auf diesem Gebiet zeigt sich Cimetidin (Tagamet[®]) als äußerst wirkungsvoll. Bestehende Studien beschreiben durchwegs gute Erfolge.

So berichtet Jones von positiven Ergebnissen bei der Blutungsprophylaxe nach Nierentransplantationen (46) und MacDougall (24) bei Patienten mit fulminantem Leberversagen.

Andere Autoren (59, 69) beobachten allgemein eine drastische Senkung der Häufigkeit blutender Streßläsionen bei Intensivpatienten, wie auch einen eklatanten Rückgang der ehemals hohen Letalitätsrate bei dieser postoperativen bzw. posttraumatischen Komplikation.

Fischer et al. kommen in einer Untersuchung zu dem Schluß, daß zur Prophylaxe akuter gastroduodenaler Läsionen bei Risikopatienten ein Trend zu Cimetidin als Mittel der Wahl besteht (30).

Abschließend sei nochmals darauf hingewiesen, daß die Ergebnisse unserer Studie die bereits vorliegenden, ungemein ermunternden Erkenntnisse in bezug auf die Prophylaxe von Streßblutungen mit Cimetidin (Tagamet[®]) unterstreichen.

Einer derart erfolgreichen Streßulcusprophylaxe scheint es endlich zu gelingen, die Problematik einer bislang unbefriedigenden Therapie und Vorbeugung von streßbedingten Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt in den Hintergrund zu drängen.

D. Zusammenfassung

An der Chirurgischen Universitätsklinik in Erlangen wurden die Krankheitsverläufe von 509 Patienten untersucht, die zwischen dem 22.10.1979 und dem 17.04.1980 postoperativ bzw. posttraumatisch auf der Intensivpflegeabteilung lagen und dort zur Streß-ulcusprophylaxe mit Cimetidin (Tagamet[®]) behandelt wurden.

Unter Einbeziehung möglicher Risikofaktoren, wie Komplikationen, ulcerogener Medikamente und persönlicher Disposition, unterlag besonders das Auftreten von Blutungssymptomen (Teerstuhl, Blutstuhl, Hämatemesis, Hämoglobinsturz, Kreislaufkollaps) einer kritischen Prüfung. Dabei konnte die in der Literatur beschriebene hohe Wirksamkeit von Cimetidin (Tagamet[®]) bei der Prophylaxe von streßbedingten Blutungen des Gastroduodenalraumes bestätigt werden.

Nur 1,8 % aller untersuchten Patienten entwickelten trotzdem ein autoptisch oder endoskopisch gesichertes

Streßulcus. Alle Streßblutungen kamen unter einer erhöhten Cimetidin-Dosis zum Stehen.

Es war keine Operation zur Stillung einer akuten Blutung nötig.

Alle Todesursachen (Gesamtletalität 11,8 %) konnten eindeutig der Grunderkrankung oder auftretenden massiven Komplikationen zugeschrieben werden.

Zusätzlich wurden nach den gleichen Kriterien 27 Fälle betrachtet, die aus den verschiedensten Gründen keine Cimetidin-Prophylaxe erhalten hatten. Darunter fanden sich 3 Patienten (11,1 % !), die eine blutende Streßläsion entwickelten. Auch hier konnte durch Gabe von Cimetidin (Tagamet^R) eine Operation umgangen werden.

Der Wirkungsmechanismus einer Ulcusprophylaxe durch Säurereduktion mit spezifischen und nebenwirkungsarmen Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten konnte in bezug auf die bisherigen unbefriedigenden Erfahrungen in der Streßblutungsproblematik als bahnbrechend bestätigt werden.

Mit diesem neuen Wirkstoff Cimetidin ist die Intensivmedizin nun in der Lage, möglichen Streßblutungen nach

Operationen oder schweren Multitraumen bei Risikopatienten vorzubeugen und somit die Häufigkeit und hohe Letalität dieser gefährlichen Komplikation drastisch zu senken.

Literaturverzeichnis

1. Barbezat, G. O., Bank, S.: Basal acid output response to cimetidine in man.
In: Proc. 2nd int. symposium histamine H₂-receptor antagonists.
Burland, W. L., Simkins, M. A. (eds.),
pp. 110 - 119
Excerpta Medica Amsterdam (1977).
2. Bateson, M. C., Browning, M. C. K., Maconnachie, A.: Galactorrhea with cimetidine
Lancet 1977 II, 247 - 248
3. Bauer, H., Doenicke, A. und Holle, F.: Kasuistische Mitteilung über Möglichkeiten der Prophylaxe und Therapie gastrointestinaler Blutungen mit Cimetidin oder Somatostatin bei Schwerstkranken.
Anaesthesist 26, 662 - 664 (1977)
4. Beil, A. R., Mannix, H., Beal, J.M.: Massive Upper Gastrointestinal Hemorrhage after Operation
American Journal of Surgery 108: 324 (1964)
5. Billroth, Th.:
Wien med. Wschr. 17, 705 (1867)
6. Bischof, W.: Zur Entstehung des neurogen ausgelösten akuten Lungenödems und der akuten Magen-Darm-Blutung
Hefte zur Unfallheilkunde, Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York (1965), S. 82
7. Black, J. W. et al.: Definition and antagonism of histamine - H₂-receptors
Nature (London) 236, 385 (1972)

8. B l u m, A. L., Siewert, J. - R., Halter, F.: Ulcus-
therapie mit Cimetidin
Dtsch. med. Wschr. 103, 135 - 139 (1978)
9. B o d e m a r, G., et al.: Cimetidine in the treatment
of active peptic ulcer disease
In: Burland and Simkins (eds.), Cimetidine
Excerpta Medica Amsterdam S. 224 (1977)
10. B u r l a n d, W. L., et al.: Pharmacological evaluation
of cimetidine, a new histamine H₂-receptor
antagonist, in healthy man
British Journal of Clinical Pharmacology
2: 481 (1975)
11. B y r n e, J. J., Guardione, V.: Surgical Treatment
of Streß Ulcers
Amer. J. Surg. 125: 464 (1973)
12. C a n a v a n, J. S. F. and Briggs, J. D.: Cimetidine
clearance in renal failure
In: Burland and Simkins (eds.)
Cimetidine S. 75
Excerpta Medica Amsterdam (1977)
13. M c C a r t h y, D. M., et al.: Long - term therapy of
Zollinger - Ellison - syndrome with
H₂- histamine receptor blocking agents
Gastroenterology 72 (Nr. 5, Teil 2)
Abstract 139/1162 (1977)
14. C h e n o w e t h, A. J., Dimick, A. R.: Stress Ulcer
in Infants and Children
Am. Surg. 161: 977 (1965)
15. M c C l u s k i e, R. A., Bardhan, K. D., et al.: Cimetidin
in the treatment of esophagitis
Proc. 2nd Int. Symp. Histamine H₂-
Receptor Antagonists
Excerpta Medica Amsterdam 297-304 (1977)

16. C o r n e t, A., Barbiér, J. Ph., Benesty, H.: Lésions
gastriques et duodénales aiguës de "detresse"
Sem. Hôp. Paris 54: 962 (1978)
17. C u r l i n g, T. B.: On Acute Ulceration of the
Duodenum in Case of Burns
Med. Chir. Trans. 25: 260 (1842)
18. C u r t e s, J. P., Develay, P.: Intoxication aiguë par
absorption volontaire d'un antagoniste des
recepteurs histaminiques: la cimetidine
Bull. med. leg. urg. med. cent. anti -
- poisons 20, 137 - 139 (1977)
19. C u s h i n g, H.: Peptic Ulcers and the Interbrain
Surg. Gynec. Obstet. 55: 1 (1932)
20. D a v i d, E., Kelly, K. A.: Acute Postoperative Peptic
Ulceration
Surg. Clin. N. Amer. 49: 1111 (1969)
21. D e l a n e y, J. C. and Ravey, M.: Cimetidine and
mental confusion
Lancet 2: 512 (1977)
22. D e l l e F a v e, G. F., et al.: Gynaecomastia with
cimetidine
Lancet I: 1319 (1977)
23. M a c D o n a l d, A. S., et al.: Upper Gastrointestinal
Bleeding in the Intensive Care Unit
The Canadian Journal of Surgery,
Volume 21, Nr. 1 : 82 (1978)

24. M a c D o u g a l l , B. R. D., Bailey, R. J., et al.:
Histamine H₂-receptor antagonists
in the prophylaxis and control of
acute gastrointestinal haemorrhage
in liver disease
Proc. 2nd Int. Symp. Histamine
H₂-Receptor Antagonists
Excerpta Medica Amsterdam, 329 - 336
(1977)

25. D r ü n e r , H. U., Grözinger, C. H.: Streßulcera nach
Verbrennungen
Med. Welt 23: 707 (1972)

26. D u n n , C. J.: Gastrointestinal Hemorrhage Secondary
to Stress Ulcer
J. Iowa Med. Soc. 58: 483 (1968)

27. D w y e r , R. M., Haverback, B. F. and Bass, M.: Laser
induced hemostasis in the canine stomach. Use
of a flexible fiberoptic delivery system
JAMA 231, 486 - 489 (1975)

28. E w e , K.: Allgemeine Maßnahmen beim Gastroduodenalulcus
Ulcus-Therapie, Springer-Verlag, Berlin-Heidel-
berg-New York, S. 86 (1978)

29. F e l t i s , J. M., Hamit, H. F.: The Surgical Management
of Acute Bleeding from Peptic Ulcers
Surgery 62: 988 (1967)

30. F i s c h e r , M., et al.: Prophylaxe akuter gastro-
duodenaler Läsionen mit Cimetidin bei
Risikopatienten
Creutzfeldt, W. and Arnold, R. (eds.)
Cimetidin
Excerpta Medica Amsterdam, S. 308 (1978)

31. F r i t s c h, W.-P.: Andere Sekretionshemmer und Medikamente zur Förderung der Schleimhaut-resistenz
Ulcus-Therapie, Springer-Verlag,
Berlin-Heidelberg-New York, S. 137 (1978)
32. F o g e l m a n n, M. J., et al.: Acute Gastroduodenal
Ulceration Incident to Surgery and
Disease
Amer. J. Surg. 112: 65 (1966)
33. G a l l, F. P.: Die großen Blutungen aus dem Magen-
Darm-Trakt
Med. Klin. 62 Nr. 12: 450 (1967)
34. G e n t s c h, H.-H., Groitl, H., Scheele, J.: Blutende
Streßulcera : Cimetidine erspart Operation
Medical Tribune 34, S. 7 (1977)
35. G e n t s c h, H.-H., Mühe, E., Groitl, H., Böttcher, R.:
The Treatment of bleeding Stress Ulcers
with the H₂-Receptor-Antagonist Cimetidine
Vortrag X. European Congress of the
International College of Surgeons,
Mailand, Juni 1977
36. G o o d m a n, A. A., Osborne, M. P.: Stress Ulcer
Amer. J. Surg. 125: 461 (1973)
37. G r i f f i t h s, R., Lee, R. M., et al.: Kinetics of
Cimetidine in man and experimental
animals
Proc. 2nd Int. Symp. Histamine-
H₂-Receptor-Antagonists
Excerpta Medica Amsterdam, S. 38 - 51
(1977)

38. G r o i t l, H., Gentsch, H.-H., Mühe, E.: Prophylaxis of stress bleeding by Cimetidine
Vortrag Société Internationale de Chirurgie, San Francisco, Sept. 1979
39. G r o i t l, H.: Conservative Treatment of Stress Ulcers
Vortrag Symposium: "Peptic Ulcer Today", Leiden, Nov. 1980
40. G r o i t l, H.: Prophylaxe des Streßulcus
Vortrag XI. Symposium Neurochirurgie, Missian-Eppan, Okt. 1982
41. G r o t h u e s m a n, H. G.: Die bedrohliche Magenblutung nach urologischen Operationen
Zschr. Urol. 59: 131 (1966)
42. H a l l, W. H.: Breast Changes in males on Cimetidine
N. Engl. J. Med. 295, 841 (1976)
43. H e n n, R. M., et al.: Inhibition of gastric secretion by Cimetidine in patients with duodenal ulcer
New Engl. J. Med. 293: 371 (1975)
44. H e n t s c h e l, E.: Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonismus
Ulcus-Therapie, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, S. 112
(1978)
45. J e n n y, et al.: Das akute postoperative Streßulcus
Schweiz. med. Wschr. 98, 1507 (1968)
46. J o n e s, R. H., et al.: Cimetidine: Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Haemorrhage after renal Transplantation
Brit. Med. Journal 1: 398 (1978)

47. K a t z, D., Siegel, H. J.: Erosive gastritis and acute gastrointestinal mucosal lesions
Progr. Gastroent. 1, 67 (1968)
48. K o n r a d, R. M.: Diagnose und Therapie des akuten postoperativen Ulcus des Magens und Duodenum
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 308: 914 (1964)
49. K o n r a d, R. M., Berndt, V.: Die therapeutische Konsequenz bei der akuten postoperativen gastroduodenalen Blutung aus Streßulcera.
Helvetica Chirurgica Acta 6: 594 (1969)
50. L e o d o l t e r, I., Wenzl, M.: Diagnostik bei akuten gastrointestinalen Blutungen
Münchn. Med. Wschr. 48: 2805 (1968)
51. L e w i n, M. J. M., et al.: Receptors for gastrin and histamine in gastric mucosa
Glass, G. B. J. (ed.) Progress in gastroenterology, Vol. 111, S. 203 - 240
Grune and Stratton, New York (1977)
52. L o n g s t r e t h, G. F., et al.: Cimetidine suppression of nocturnal gastric secretion in active duodenal ulcer.
New Engl. J. Med. 294: 801 (1976)
53. L o r e n z, W., Feifel, G.: Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese des Streß- und Steroidulcus
Dtsch. med. Wschr. 95, 1848 - 1850 (1970)
54. L o r e n z, W., et al.: Significance and causes of histamine release during orthotopic homologous liver transplantation in the pig
Agents and Actions 3, 2 - 11 (1973)

55. Lorenz, W., Reimann, H.-J., Fischer, M.: Pathogenese der akuten gastroduodenalen Läsionen ("Streß-ulcus")
Ulcus-Therapie, Springer-Verlag,
Berlin-Heidelberg-New York, S. 50 (1978)
56. M ü h e, E., Gentsch, H.-H., Groitl, H., Böttcher, R.: Erfahrungen in der Behandlung lebensbedrohlicher Streßblutungen mit dem Histamin-H₂-Rezeptoren-Blocker Cimetidine
Vortrag 54. Tagung der Vereinigung der Bayerisch. Chirurgen, Bern, Juli 1977
57. M ü h e, E., Gentsch, H.-H., Groitl, H., Scheele, J.: Klinische Erfahrungen mit Cimetidine in der Behandlung massiver Streßulcusblutungen
Sonderdruck der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie, S. 100 - 103 (1977)
58. M ü h e, E., Gentsch, H.-H., Groitl, H., Hager, Th.: Clinical experience in the treatment of massive stress ulcers with Cimetidine
Excerpta Medica Amsterdam, S. 138-143 (1978)
59. M ü h e, E., Groitl, H., Scheele, J., Gentsch, H.-H., Hager, Th., Tonak, J.: Klinische Erfahrungen in der Behandlung von massiven Streßblutungen mit Cimetidin
Der Klinikarzt Heft 4, S. 300 - 309 (1978)
60. M ü l l e r, E., et al.: Das akute gastroduodenale Streßulcus in der Chirurgie
Dtsch. med. Wschr., 92. Jahrgang,
S. 516 - 522 (1967)
61. N a v e r t, H., et al.: Das Ulcus ventriculi
Smith Kline Corporation S. 14 (1979)

62. O' N e i l l, J. A., et al.: Surgical Treatment of
Curling's Ulcer
Surg. Gynec. Obstet. S. 40 (1968)
63. N y h u s, L. M. and Rudick, J.: The Treatment of
Gastroduodenal Hemorrhage. Vagotomy and
Pyloroplasty.
In: Holle, F.: Spezielle Magen Chirurgie
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
(1968)
64. P o p i e l s k i, I.: Beta-Imidazolyläthylamin und
die Organextrakte
1. Beta-Imidazolyläthylamin als
mächtiger Erreger der Magendrüsen
Pflügers Arch. ges. Physiol. 173, 214
(1920)
65. P r u i t t, B. A., et al.: Curling's Ulcer: A Clinical
Pathology Study of 323 Cases
Am. Surg. 172: 523 (1970)
66. R e i f f e r s c h e i d, M. und Kanter, A.: Die akute
gastrointestinale Blutung
Der Chirurg 40. Jahrgang
Heft 3, S. 105 (1969)
67. R ö s c h, W.: Streßulcusprophylaxe mit Antacida
Ulcus-Therapie, Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York, S. 103 (1973)
68. S c h a t t e n f r o h, C.: Das Streßulcus. Klinik und
Begutachtung
Der Chirurg 37: 338 (1966)

69. S c h u l z, Schiessel: Cimetidin bei StreBulcus-
blutungen
Dtsch. med. Wschr. Nr. 52, 104. Jahrgang
(1979)
70. S c h u m p e l l i c k, V., Rauchenberger, B.: Duo-
denogastraler Reflux und
StreBulcus
Dtsch. med. Wschr. 101, 1647-
- 1649 (1976)
71. S c h w a r t z, K.: Beiträge über penetrierende
Magen- und Jejunalgeschwüre
Brun's Beitr. Klin. Chir. 67, 96 (1910)
72. S e i d e l, W., et al.: Histaminfreisetzung beim
Menschen und StreBulcuspathogenese
Z. Gastroent. 11, 297 - 300 (1973)
73. S e l y e, H.: The alarm reaction and the disease of
adaptation
Am. intern. Med. 29, 403 (1948)
74. S h a r p e, P. C. and Hawkins, B. W.: Efficacy and
safety of cimetidine. Long-term treat-
ment with cimetidine
In: Burland and Simkins (eds.) Cimetidine
S. 358
Excerpta Medica Amsterdam (1977)
75. S i l e n, W., Skillman, J. J.: Stress ulcer, acute
erosive gastritis and the gastric mucosal
barrier
Adv. int. Med. 19: 195 (1974)

76. S p e n c e, R. W., Celestin, L. R., Mc Cormick, D. A.:
Effect of one year's treatment with
cimetidine on parietal cell mass in
duodenal ulcer patients
Gut 18, A 420 - A 421 (1977)
77. S p i r g i, E. und Rosetti: Über 58 Fälle von
Streßulcera
Helvetica Chirurgica Acta 112 (1968)
78. S t r e m p l e, J. Z., et al.: The Stress Ulcer
Syndrome
Curr. Probl. Surg. April 1973: 2
79. T e o r e l l, T.: Untersuchungen über die Magen-
saftsekretion
Skand. Arch. Physiol. 66: 225 (1933)
80. U f b e r g, M. H., et al.: Transient neutropenia
in a patient receiving cimetidine
Gastroenterology 73: 635 (1977)
81. W e n z, W.: Die Röntgendiagnostik der akuten
gastrointestinalen Blutung
Der. Chirurg 40: 100 (1969)
82. Z i m m e r m a n n, F., Larena, A.: Beitrag zur
Pathogenese und Klinik des
Streßulcus
Leber, Magen, Darm 3: Nr. 2,73 - 80
(1973)

Lebenslauf

Personalien :

Hans-Joachim, Hermann Rögner, geboren am 16. August 1957 in Weiden i. d. Oberpfalz als einziges Kind des Techn. Fernmeldeoberamtsrates Kurt Rögner und seiner Ehefrau Irmaud, geb. Walter, wohnhaft in Altenstadt a. d. Waldnaab, Landkreis Neustadt a. d. Waldnaab.

Werdegang :

Bis zur 4. Klasse besuchte ich die Volksschule in Altenstadt a. d. Waldnaab. Danach trat ich in das Kepler-Gymnasium in Weiden i. d. Oberpfalz über, wo ich im Juni 1977 die Allgemeine Hochschulreife erwarb. Im September 1977 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg im Studienfach Zahnmedizin.

Die naturwissenschaftlich-zahnärztliche Vorprüfung legte ich im August 1978, die zahnärztliche Vorprüfung im April 1980 jeweils vor dem Prüfungsausschuß in Erlangen erfolgreich ab.

Am 21. Januar 1983 wurde das Staatsexamen im Studienfach Zahnmedizin vor dem Prüfungsausschuß in Erlangen erfolgreich bestanden.

Die Bestallung als Zahnarzt wurde am 04. Februar 1983 erteilt.

